



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	A cancer-stem cell specific antigen, ASB4, as a unique target for effective CTL immunotherapy of colorectal cancer (大腸がん幹細胞特異抗原 ASB4 を標的とした新規 CTL 免疫療法)
Author(s) 著 者	宮本, 昇
Degree number 学位記番号	甲第 2980 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2018-03-31
Original Article 原著論文	札幌医学雑誌 第 87 卷 1 号
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Author Edition

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲第 2980 号	氏 名	宮本 昇
<p>論文題名</p> <p>A cancer-stem cell specific antigen, ASB4, as a unique target for effective CTL immunotherapy of colorectal cancer (大腸がん幹細胞特異抗原 ASB4 を標的とした新規 CTL 免疫療法)</p> <p>研究目的</p> <p>がんは大多数の非がん幹細胞と、ごく少数のがん幹細胞からなり、がん幹細胞はその性質として、自己複製能、多分化能、腫瘍形成能を有し、化学療法、放射線療法に対する治療抵抗性を併せ持つことから、再発、転移、浸潤に大きく関与していると考えられる。我々はがん幹細胞が、CTL 免疫治療の極めて魅力的な標的となると考え、その中でも更に、日本人に最も多い HLA-A24 に標的を絞った特異抗原の探索を行った。</p> <p>研究方法</p> <p>我々はまず、ヒト大腸がん SW480 細胞株から side population 法を用いて、がん幹細胞分画より SW480-SP 細胞株、非がん幹細胞分画から SW480-MP 細胞株を樹立した。SW480-SP は、SW480-MP と比較して、高い腫瘍形成能を示すことに加え、優位な sphere 形成能を持つことなどから、がん幹細胞としての性質を有していると考えられた。続いて SW480-SP、SW480-MP 両者を、HLA-A24 特異的抗体を用いた affinity purification とマスマスペクトロメトリーによるナチュラルペプチド群の網羅的解析 (HLA リンガンドーム解析) を行った。</p> <p>研究成績及び考察</p> <p>解析の結果、SW480-SP にのみ特異的に提示される IV9 ペプチドとそのペプチドをコードする遺伝子 ASB4 を同定した。ASB4 遺伝子は成人および胎児の正常組織では発現しておらず、大腸がん、肺がん、腎がん、肝がん、頭頸部がんといった各種がん細胞に発現を認めた。また大腸がん組織のおよそ 30%においても発現を確認し、大腸がん細胞においてはがん幹細胞成分に ASB4 遺伝子の発現量が多くなることを確認した。IV9 合成ペプチドを用いて HLA-A24 陽性の大腸がん患者および正常人の末梢血 PBMC を刺激したところ、両者においてテトラマー陽性 CTL が誘導でき、誘導した CTL よりクローンの樹立に成功した。CTL クローンは SW480-SP を特異的に認識し傷害するが、非がん幹細胞成分 SW480-MP は認識せず、さらに免疫不全マウスに SW480 細胞を移植し、続いて CTL ク</p>			

ローンを静注すると有意に腫瘍形成を防ぐことができた。移植された腫瘍モデルは、少数のがん幹細胞と多数の非がん幹細胞からなることを考慮すると、がん幹細胞成分を排除することが、腫瘍形成を制御するのに必要かつ十分な条件であり、CTL免疫療法の治療・予防戦略において、がん幹細胞を標的とすることの有効性を示唆する結果となった。

結論

我々は、大腸がん幹細胞特異的ナチュラル抗原ペプチド IV9 とそのペプチドをコードする遺伝子 ASB4 を同定した。IV9 ペプチドより誘導した特異的 CTL は in vitro、in vivo 両者において高い抗腫瘍能を示し、新規がん幹細胞特異抗原 IV9 ペプチドは魅力的ながんペプチドワクチンの候補と考えられる。

論文審査の要旨及び担当者

平成 29 年 11 月 21 日提出

(平成 30 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第	号	氏 名	宮本 昇
論文審査 担 当 者	主査 平塚 博義 教授		副査 鳥越 俊彦 教授	
	副査 仲瀬 裕志 教授		委員 一宮 慎吾 教授	

論文題名	A cancer-stem cell specific antigen, ASB4, as a unique target for effective CTL immunotherapy of colorectal cancer (大腸がん幹細胞特異抗原 ASB4 を標的とした新規 CTL 免疫療法)
結果の要旨 <p>本研究では、大腸がん細胞株 SW480 より、がん幹細胞株、非がん幹細胞株を樹立し、両者の網羅的な HLA リガンドーム解析を行うことにより、がん幹細胞株にのみ提示される IV9 ペプチドを同定した。IV9 をコードする遺伝子 ASB4 は、複数の大腸がん細胞株のがん幹細胞成分にも高発現していることが確認でき、大腸がん組織においても発現を確認した。IV9 ペプチドを用いた実験により、特異的 CTL の誘導が可能であり、CTL は in vivo、in vitro において鮮明な抗腫瘍効果を示した。これらの研究成果は、新規がん幹細胞ペプチドワクチンの臨床応用に繋がる知見であり、博士（医学）の学位授与に値すると審査委員全員から評価をいただいた。</p>	